PROTOCOLE DE THROMBOLYSE

Pr Djamaleddine NIBOUCHE
Année 2015

Validé par le comité national de cardiologie du ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière.

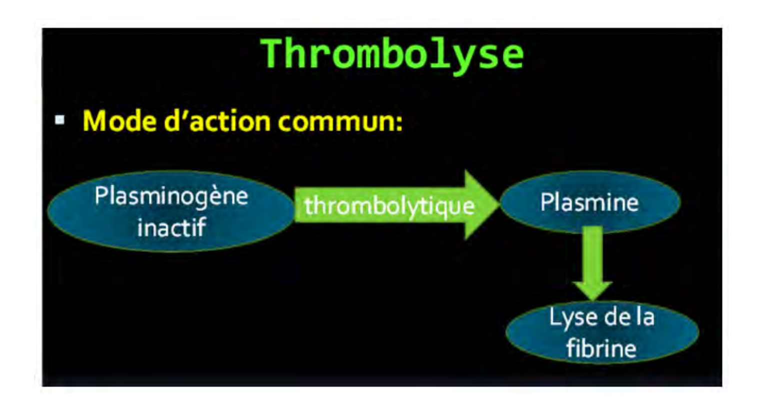
1- Introduction

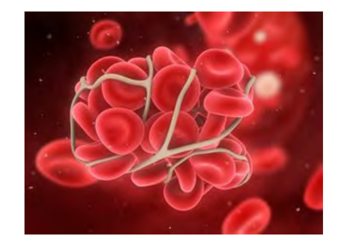
L'occlusion coronaire est l'accident responsable du syndrome coronarien aigu avec élévation du segment ST. La vitesse avec laquelle s'installe l'ischémie puis la nécrose myocardique implique une désobstruction rapide. Pour atteindre cet objectif thérapeutique, deux types de reperfusion se sont imposés : la thrombolyse et l'angioplastie primaire. Le choix de la stratégie en Algérie est le plus souvent fonction des possibilités locales avec une large utilisation de la thrombolyse.

2- Qu'est-ce que la thrombolyse ?

La thrombolyse est une méthode thérapeutique consistant en l'injection d'une substance thrombolytique, appelée également fibrinolytique, capable de lyser un caillot sanguin constitué.
La thrombolyse est une méthode de reperfusion efficace à la phase aigüe du syndrome coronarien aigu de type surélévation du segment ST lorsqu'elle est instituée dans les premières heures suivant le début de la douleur thoracique.
Le but de la thrombolyse est de lyser un thrombus plus rapidement que la thrombolyse physiologique.

3- Comment agit la thrombolyse ?





Les thrombolytiques agissent en activant directement ou indirectement le plasminogène en plasmine. La plasmine activée lyse le caillot en détruisant plus ou moins sélectivement la fibrine.

4- Caractéristiques du thrombolytique idéal :

- Action rapide
- Rapide reperfusion de l'organe ischémique
- Administration en bolus
- Spécificité pour la fibrine
- Résistance à l'inhibiteur endogène de la plasmine
- Faible incidence des hémorragies induites
- Pas d'antigénicité
- Coût raisonnable

5- Que faut-il avoir pour réaliser une thrombolyse ?

La thrombolyse peut se faire avant l'arrivée du patient à l'hôpital au niveau de l'unité mobile : thrombolyse pré-hospitalière, cela permet de gagner du temps.
La thrombolyse peut se faire aussi à l'hôpital : thrombolyse hospitalière.

1- Un lit d'hospitalisation muni d'un électrocardioscope.
2- Un appareil d'électrocardiographie.
3- Un appareil de choc électrique.
4- Un pousse seringue électrique.
5- Matériel de perfusion.
6- Sérum salé à 9/1000.
7- Sérum glucosé à 5%.
8- Enoxaparine (Lovenox).
9- Thrombolytique (Streptokinase ou Alteplase-rtP (Actilyse®) ou Ténectéplase (Métalyse).
10- Sulfate de protamine.
11- Antidote du thrombolytique (substances antifibrinolytiques) : Aprotinine (Antagosan ou Trasylol) ou Acide aminocaproique (Capramol ou Amicar), Acide tranexamique (ATX, Anvitoff, Exacyl, Cyclokapron).
12- Antidote del'héparine : sulfate de protamine.

6- Quelles sont les indications de la thrombolyse ?

Les trois principales indications de la thrombolyse sont :
- **L'embolie pulmonaire massive** : le thrombus est ici fibrino-cruorique.
- **Le syndrome coronarien ST+** : le thrombus est formé à partir de la rupture d'une plaque athéromateuse rompue.
Seule la portion distale ultime du thrombus est fibrino-cruorique dans le syndrome coronarien aigu ST +, expliquant l'inefficacité du traitement thrombolytique dans les syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST, où le thrombus, en règle non occlusif, est plaquettaire.
- **L'accident vasculaire cérébral ischémique.**

7- Quels sont les critères cliniques pour réaliser une thrombolyse au cours du syndrome coronarien aigu ST + ?

•***Douleur précordiale prolongée typique :***
depuis plus de 30 min mais moins de 12 h résistante aux dérivés nitrés.

•***Associée à des modifications électrocardiographiques typiques :***
sus-décalage du segment ST ≥1mm dans au moins 2 dérivations standard, ou ST ≥2mm dans au moins 2 dérivations précordiales contiguës, ou bloc de branche gauche récent

8- Quelles sont les contre-indications à la thrombolyse ?

Absolues

- Diathèse hémorragique connue.
- Dissection aortique.
- Hémorragie sévère ou potentiellement dangereuse, en cours ou récente (moins de 3 semaines).
-

- Accident vasculaire cérébral hémorragique ou de nature inconnue quel que soit l'ancienneté.
- Accident vasculaire cérébral ischémique dans les 6 mois précédents.
- Lésion du système nerveux central (tumeur, anévrisme),
- Chirurgie intracrânienne ou rachidienne.
- Rétinopathie hémorragique (diabétique souvent).
- Traumatisme sévère de moins de 10 j,
- Massage cardiaque externe traumatique,
- Intervention chirurgicale récente,
- Accouchement,
- Ponction récente d'un vaisseau non accessible à la compression (veine sous-clavière ou jugulaire).
- Hypertension artérielle sévère non contrôlée (TA systolique > 200 mmHg ou diastolique > 110 mmHg).
- Ulcère digestif en poussée évolutive.
- Allaitement (la femme ayant eu une thrombolyse ne peut pas allaiter).

Relatives

- Accident ischémique transitoire dans les 6 mois précédents.
- Endocardite bactérienne.
- Péricardite.
- Pancréatite aiguë.
- Ulcère digestif documenté au cours des trois derniers mois.
- Varices œsophagiennes.
- Anévrisme artériel, malformation artérielle ou veineuse.
- Néoplasie majorant le risque hémorragique.
- Hépatopathie sévère, insuffisance hépatocellulaire, cirrhose, hypertension portale et Hépatite évolutive.
- Traumatisme mineur récent tel que ponction non compressible, biopsie.
- Massage cardiaque non traumatique.
- Toute affection susceptible d'augmenter le risque hémorragique et ne figurant pas dans la liste des contre-indications absolues.
- Grossesse.
- Traitement anticoagulant au long cours

Contre-indications spécifiques à la streptokinase

- Infection streptococcique récente, injection de streptokinase dans les 6 mois, terrain allergique authentifié (asthme, allergie médicamenteuse).

9- Quels sont les thrombolytiques disponibles ?

Il existe deux générations de thrombolytiques.

1 - Les thrombolytiques de première génération :
La Streptokinase :
La Streptokinase est extraite à partir de cultures de streptocoques hémolytiques. Il s'agit d'une protéine bactérienne possédant un pouvoir anti-génique puissant, responsable de réaction allergique fréquente (hypotension artérielle, généralement transitoire).
L'Anistreplase (Eminase), véritable Streptokinase retard, et l'urokinase (Urokinase) non anti-géniques, ne sont plus véritablement utilisés.

2 - Les thrombolytiques de deuxième génération :

Il s'agit de protéines humaines produites par génie génétique et plus fibrino-spécifiques que le sont les thrombolytiques de première génération. Elles ont une grande affinité pour la fibrine du caillot et un moindre effet fibrinogénolytique. Enfin, elles ne comportent pas de risque allergique mais sont plus coûteuses.

L'activateur tissulaire du plasminogène (rtPA) ou Altéplase (Actilyse) lyse plus rapidement le caillot que les thrombolytiques de première génération.

La Rétéplase (Rapilysine) et la Ténectéplase (Métalyse) sont des variants du rtPA permettant une administration intra-veineuse simplifiée en bolus. Ces nouveaux thrombolytiques ont été comparés au rtPA dans l'infarctus myocardique: la Rétéplase ne s'est pas révélée supérieure à l'Altéplase. La Ténectéplase s'est avérée équivalente à l'Altéplase avec un risque hémorragique réduit.

Tableau des thrombolytiques :

Dénomination commune internationale	Produits disponibles
Altéplase	**Actilyse** (enregisté en Algérie)
Ténectéplase	**Métalyse** (enregisté en Algérie)
Rétréplase	**Rapilysin**
Streptokinase	**Streptase** (enregisté en Algérie)
Urokinase	**Actosolv**

10- Comment doit-on mener un traitement thrombolytique ?

Le patient doit prendre au premier contact médical le traitement anti-agrégant suivant :

Aspirine :
- 150 à 300 mg per os ou 250 à 500 mg en intra-veineuse. La voie orale doit être évitée en cas de vomissements.

Clopidogrel :
- dose de charge per-os de 300 mg soit 4 cp à 75 mg.
- chez le patient > 75 ans : 1 cp à 75 mg.

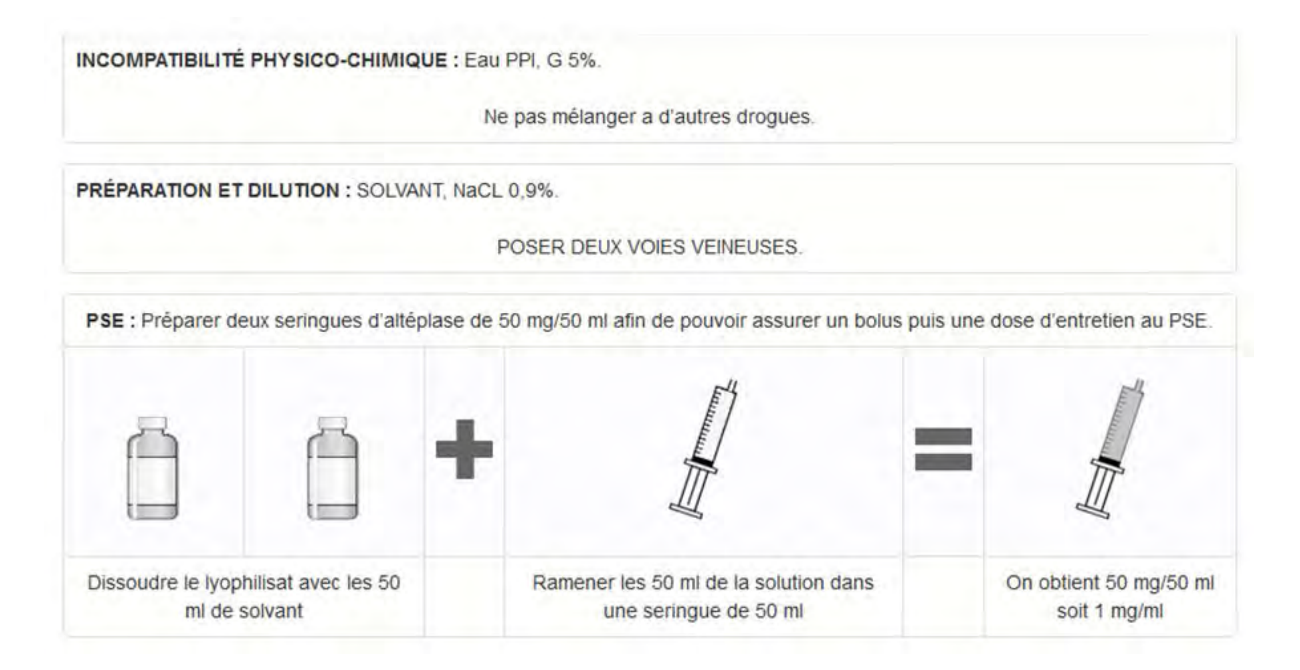
Schéma d'administration des thrombolytiques

Avant d'administrer le thrombolytique il faut vérifier la voie veineuse et déclencher le chronomètre pour rechercher les signes de reperfusion à 90 minutes.
Le schéma d'administration du thrombolytique est différent selon le type du thrombolytique utilisé, nous vous donnons les schémas d'administration des thrombolytiques utilisés en Algérie.

Schéma d'administration de l'Alteplase-rtP (Actilyse®)

Préparation du produit : Chaque flacon de 50 mg de lyophilisat (2 flacons au total) doit être dissous dans 50 ml d'eau pour préparation injectable.
Injection intra-veineuse avec un pousse seringue électrique, branchée en dérivation sur une voie veineuse perfusée avec une solution injectable de **chlorure de sodium** (0,9%.).
Le schéma d'administration d'Alteplase-rtP (Actilyse®) dépend du délai d'admission par rapport au début de la douleur :

Préparation de l'Actilyse :



INCOMPATIBILITÉ PHYSICO-CHIMIQUE : Eau PPI, G 5%.

Ne pas mélanger a d'autres drogues.

PRÉPARATION ET DILUTION : SOLVANT, NaCL 0,9%.

POSER DEUX VOIES VEINEUSES.

PSE : Préparer deux seringues d'altéplase de 50 mg/50 ml afin de pouvoir assurer un bolus puis une dose d'entretien au PSE.

SCA admis avant la 6ème heure (Posologie en fonction du poids) :

Poids	Dose totale mg	Bolus mg	Seringue n°1 mg à passer sur 30 minutes	Seringue n°2 mg à passer sur 60 minutes
50-55	80	15	40 (80 cc/h à la SE)	25 (25 cc/h à la SE)
55-60	85	15	45 (90 cc/h à la SE)	25 (25 cc/h à la SE)
60-65	90	15	45 (90 cc/h à la SE)	30 (30 cc/h à la SE)
65-70	95	15	50 (100 cc/h à la SE)	30 (30 cc/h à la SE)
>70	100	15	50 (100 cc/h à la SE)	35 (35cc/h à la SE)

SCA admis entre la 6ème et la 12ème heure (Posologie en fonction du poids) :

Bolus de 10 mg puis 50 mg sur 60 minutes (50 cc/heure au pousse-seringue) puis 40 mg sur 120 minutes (20 cc /heure au pousse-seringue). Le solvant ne peut-être que du chlorure de sodium, l'eau et le sérum glucosé à 5% ne peuvent pas être utilisés.

POSOLOGIE : 50 mg d'actilyse dans 50 ml de solvant ou NaCl 0,9 %.

Poids	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100kg
Bolus IVL sur 1 minute	4 ml	4,5ml	5 ml	6 ml	7 ml	8 ml	9 ml
Vitesse PSE sur 1 heure	32ml/h	40ml/h	49ml/h	56ml/h	65ml/h	73ml/h	81ml/h
Dose totale	36 ml	44 ml	54 ml	63 ml	72 ml	81 ml	90 ml

Schéma d'administration de la Ténectéplase (Métalyse) :

- Administrer le bolus de la ténectéplase en 5-10 secondes en fonction du poids.
- Ne pas utiliser une tubulure contenant un soluté glucosé.

Poids en kg (P)	Ténectéplase (U)	Ténectéplase (mg)	Volume de la solution reconstituée (ml)
P < 60	6000	30	6
60 = P <70	7000	35	7
70 = P <80	8000	40	8
80 = P <90	9000	45	9
P = 90	10000	50	10

Adaptation de la posologie de la Ténectéplase en fonction du poids.

Schéma d'administration de la Streptokinase (Streptase) :

Rappel : contre-indications spécifiques à la streptokinase : Infection streptococcique récente, injection de Streptokinase dans les 6 mois, terrain allergique authentifié (asthme, allergie médicamenteuse).
- Administrer 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone en intraveineuse directe en raison du risque allergique de la Streptokinase.
- Administrer la Streptokinase à la dose de 1 500.000 unités en perfusion continue de 45 minutes ou au pousse-seringue.

10- Quel est le schéma d'utilisation de l'anticoagulation ?

Enoxaparine

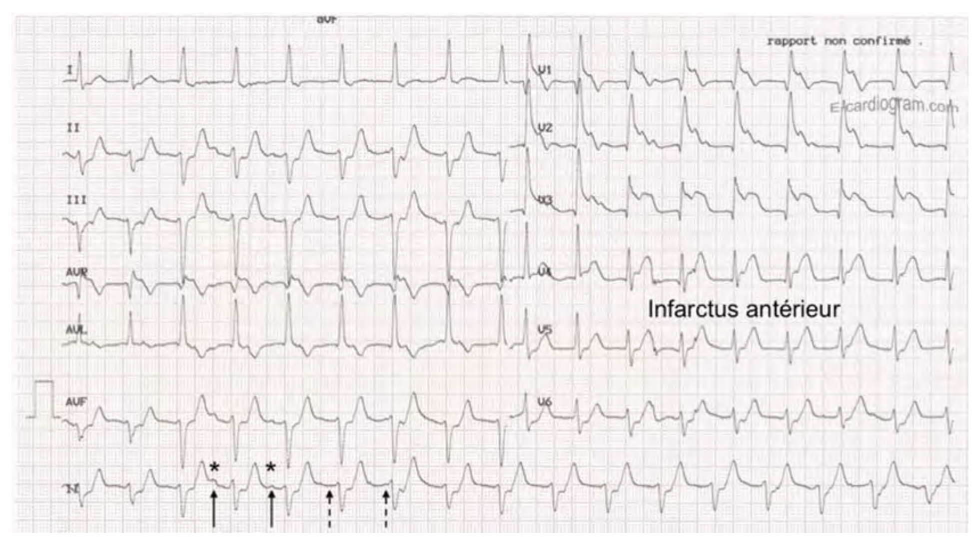
Si le sujet a moins de 75 ans et s'il n'a pas d'insuffisance rénale:
- Enoxaparine : Lovenox® 30 mg IV en bolus suivi 15 min après d'une injection sous-cutanée de 1mg/Kg/12h pendant 7 jours.

Si le sujet a plus de 75 ans :
Pas de bolus et l'injection sous-cutanée sera de 0,75 mg/Kg/12h
En cas d'insuffisance rénale avec clearance à la créatinine inférieure à 30 ml/min : l'injection sous-cutanée sera de 1mg/kg/24h.

11- Quels sont les signes électrocardiographiques de reperfusion ?

Après réouverture d'une artère coronaire au cours d'un syndrome coronaire aigu, plusieurs signes électrocardiographiques associés à la disparition rapide de la douleur suggèrent une reperfusion coronaire.
Ces signes électrocardiographiques sont une réduction de plus de 50% du sus-décalage de ST dans la dérivation la plus atteinte à la 60ème minute d'un traitement thrombolytique ou - mieux encore - la réduction de plus de 70% (résolution) de la somme des sus-décalages de ST entre 90 et 180 min.
L'apparition d'ondes T inversées dans les deux heures suivant une thrombolyse et la survenue d'arythmies ventriculaires dont un rythme idioventriculaire accéléré indiquent également une reperfusion coronaire. A noter qu'une majoration transitoire du sus-décalage de ST est possible lors de la réouverture de l'artère.

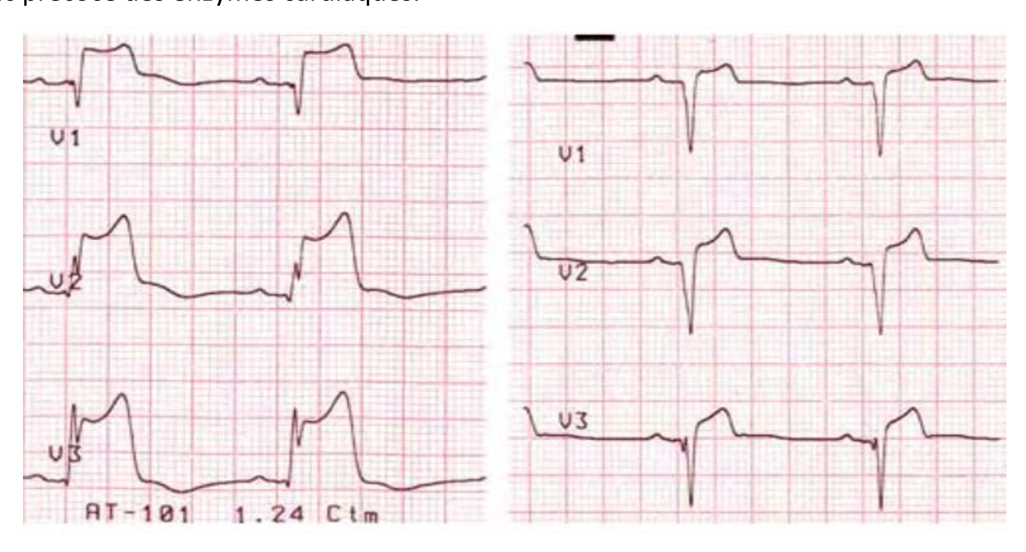
Une bradycardie importante peut se voir dans le cadre du syndrome bradycardie hypotension lors de la désobstruction de l'artère coronaire droite.



Rythme idio-ventriculaire accéléré
Emprunté à e-cardiogram,com

11- Quels sont les critères de succès de la thrombolyse ?

- Le meilleur critère clinique de succès de la thrombolyse est la diminution du sus-décalage du segment ST de plus de 50 %,
- une diminution sensible voire une disparition de la douleur thoracique.
- La survenue de troubles du rythme ventriculaires de reperfusion (extrasystoles ventriculaires, salves de tachycardie ventriculaire et rythme idioventriculaire accéléré).
- Le pic précoce des enzymes cardiaques.



Succès d'une thrombolyse à 60mn d'administration de Ténectéplase : régression de plus de 50% du sus-décalage du segment ST.

12- Quelles sont les complications de la thrombolyse ?

Les arythmies

Les complications de la thrombolyse sont essentiellement rythmiques. Il est donc recommandé à toute unité mobile pratiquant la thrombolyse pré-hospitalière de disposer d'un système de transmission de document permettant celle des électrocardiogrammes.

Arythmies de reperfusions :

Elles surviennent au cours ou au décours immédiat de la thrombolyse, associées à une disparition ou une majoration brutale de la douleur et à une normalisation ou une majoration du sus-décalage du segment ST. Elles ne peuvent pas être prévenues par un traitement anti-arythmique. Elles doivent être dépistées par une surveillance étroite de l'électrocardiogramme au scope.

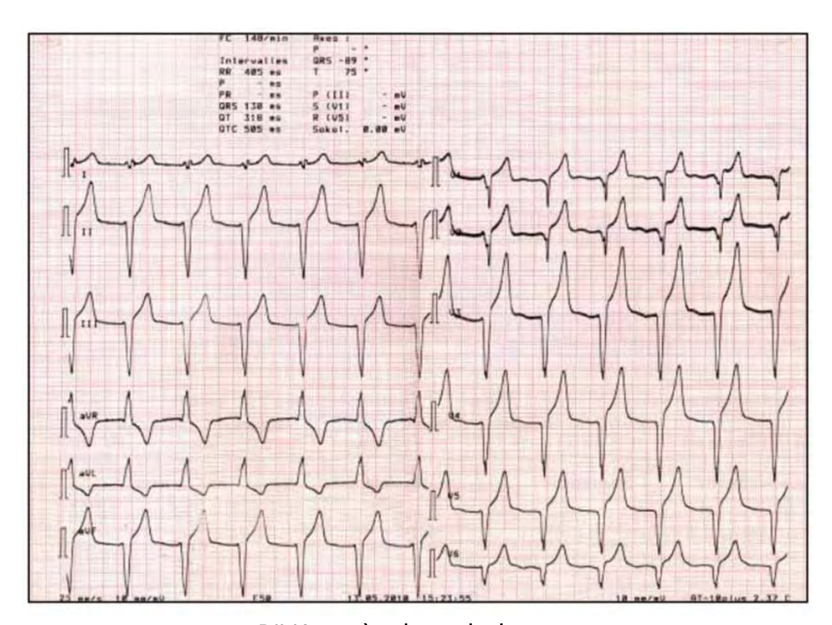
Les arythmies, associées à la reperfusion du myocarde ischémique, peuvent être plus ou moins sévères et complexes, allant de simples salves d'extrasystoles à une fibrillation ventriculaire irréversible.

Rythme idioventriculaire accéléré (RIVA) :

C'est un rythme accéléré qui naît dans les voies de conduction du myocarde (RIVA) apparaissant habituellement au cours d'un syndrome coronarien aigu de type ST +, souvent en phase de reperfusion ou au décours d'une ressuscitation, plus rarement au cours d'une intoxication digitalique.

Sur l'électrocardiogramme, les QRS sont larges, atypiques, réguliers et de fréquence plus rapide (ex. 55–120/mn) que lors d'un rythme d'échappement ventriculaire (≤ 35/mn). Une dissociation auriculo-jonctionnelle est fréquente avec de nombreuses captures sinusales.

Bien tolérés, les RIVA cèdent de façon spontanée et ne nécessitent en général aucun traitement.



RIVA après thrombolyse

Syndrome bradycardie hypotension :

Il témoigne d'une reperfusion myocardique et peut être observé au décours d'un syndrome coronarien aigu lors de la désobstruction de l'artère coronaire droite. Il sera traité par remplissage vasculaire macromolléculaire et par l'injection intraveineuse directe d'atropine au même titre qu'un malaise vagal.

L'hémorragie

Prévention

Les contre-indications absolues doivent être impérativement respectées. Il convient de bien évaluer le rapport bénéfice/risque pour chaque patient. Il faut éviter les gestes invasifs : pas d'injection intramusculaire …

En cas de coronarographie, pansements compressifs, surveillance attentive de tous les points de ponction.

Il est nécessaire d'adapter au mieux la posologie de l'enoxaparine, en fonction du poids, de l'âge et de la présence d'une insuffisance rénale ou pas.

Traitement d'une hémorragie grave aux thrombolytiques

- Arrêt du traitement thrombolytique, de l'héparine et de l'aspirine.
- Administrer immédiatement des inhibiteurs de la fibrinolyse : Aprotinine (Antagosan®), 10 000 UI/kg en 10 min puis 200 000 UI en 4 h associé à l'Acide Aminocaproïque (Hémocaprol®) 4g IV lente puis 1 g/h au pousse-seringue.

Ou : 1 flacon de 50 ml d' Aprotinine (Antagosan®) en injection intra veineuse lente puis 10 ml/h en injection intraveineuse en continue.

- Neutralisation de l'héparine par la protamine injection intra veineuse lente sans dépasser la vitesse d'injection maximale de 5 ml en 5 min et en sachant que 10 ml de protamine neutralisent 1000 ui d'héparine.
- Correction des déficits par transfusion (fibrinogène, plasma frais congelé, culots globulaires).
- Gestes spécifiques : compression prolongée des abords vasculaires.

L'allergie

Réactions allergiques à la streptokinase

Éruption cutanée (urticaire, rash), bronchospasme, douleurs lombaires, frissons et hyperthermie, malaise général avec chute tensionnelle et choc anaphylactique.

Prévention

Utiliser rt-PA en cas de traitement antérieur par la streptokinase dans les 6 mois ou si terrain allergique.

Administration systématique préalable au traitement d'un corticoïde injectable type
Solumédrol® 40 mg ou hémisuccinate d'hydrocortisone 100 mg IVD.

Traitement

Arrêt de la perfusion de Streptokinase.

Puis traitement du choc anaphylactique : surélévation des membres inférieurs, injection sous-cutanée d'adrénaline, 02, remplissage vasculaire avec surveillance de la PA, réinjection de corticoïdes et d'antihistaminiques H1, bêtamimétiques en cas de bronchospasme.

Conclusion

la thrombolyse hospitalière réalisée dans les conditions de sécurité requises a des résultats très encourageants, et permet en Algérie au plus grand nombre de patients proches ou éloignés d'un centre de cardiologie de bénéficier de cette stratégie thérapeutique en attendant le développement de la thrombolyse pré-hospitalière et de l'angioplastie primaire.